

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
17 mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/34203 A1**

(51) Classification internationale des brevets:  
A61K 45/06, 31/495, 31/425,  
31/42, 31/415, 31/55, 31/47, A61P 35/00

02053 (US). MORGAN, Barry [US/US]; 237 Prospect  
Street, Franklin, MA 02038 (US).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/03098

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; S.C.R.A.S., Ser-  
vice Brevets et Marques, 42, rue du Docteur Blanche,  
F-75016 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international:  
8 novembre 2000 (08.11.2000)

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/14037 9 novembre 1999 (09.11.1999) FR  
00/00104 6 janvier 2000 (06.01.2000) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasi-  
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): SO-  
CIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET  
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)  
[FR/FR]; Société par Actions Simplifiée, 51-53, rue du  
Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

**Publiée:**

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): PREVOST,  
Grégoire [FR/FR]; 12, avenue de la Providence, F-92160  
Antony (FR). LONCHAMPT, Marie-Odile [FR/FR]; 30,  
rue Henri Crette, F-94550 Chevilly-Larue (FR). GOR-  
DON, Thomas [US/US]; 6 Rainbow Drive, Medway, MA

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PRODUCT INHIBITING TRANSDUCTION OF G HETEROTRIMERIC PROTEIN SIGNALS COMBINED WITH  
ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

WO 01/34203 A1

(54) Titre: PRODUIT COMPRENANT UN INHIBITEUR DE LA TRANSDUCTION DES SIGNAUX DES PROTEINES G HE-  
TEROTRIMERIQUES EN ASSOCIATION AVEC UN AUTRE AGENT ANTI-CANCEREUX POUR UNE UTILISATION THE-  
RAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

(57) Abstract: The invention concerns a product inhibiting transduction of G heterotrimeric protein signals combined with another  
anti-cancer agent, in particular farnesyltransferase inhibitors, taxol or gemcitabin, for simultaneous, separate or prolonged therapeu-  
tic use in cancer treatment.

(57) Abrégé: L'invention concerne un produit comprenant au moins un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G  
hétérotrimériques, en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux, en particulier des inhibiteurs de farnésyltransférases,  
le taxol ou la gemcitabine, pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du  
cancer.

# **PRODUCT INHIBITING TRANSDUCTION OF G HETEROTRIMERIC PROTEIN SIGNALS COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT**

## **Description of WO0134203**

Produit comprenant un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines Ghétérotrimériques en association avec un autre agent anti-cancéreux pour une utilisation thérapeutique dans le traitement du cancer

La présente invention concerne un produit comprenant au moins un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines Ghétérotrimériques, celui-ci répondant de préférence à la formule générale (I) définie plus loin, en association avec au moins un autre agent anti-cancéreux, de préférence choisi parmi le groupe composé du taxol, des analogues du taxol, de la gemcitabine et des inhibiteurs deprényltransférases, particulièrement les composés de formules générales(II) ou (III) définies plus loin, pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

Le développement des nouveaux traitements anti-cancéreux passent en grande partie par la découverte d'associations efficaces entre différentes classes thérapeutiques pour accentuer l'effet antitumoral de chaque classe.

L'association entre l'anticorps anti-Her-2/neu et le cis-platine ou l'étoposide inhibe la prolifération des cellules tumorales mammaires de manière plus importante que la simple addition des effets de chaque produit (cf. Pegram, M., et coll., Oncogene, 18 (1999) : 2241-2251). L'association de cet anticorps avec le taxol ou le méthotrexate montre une addition des effets alors que son association avec le 5-fluorouracyle montre un antagonisme des produits (McGuire W. P. et coll., Semin. Oncol. 1997 Feb. 24 (1 Suppl 2) : S2-13-S2-16).

Les inhibiteurs de farnésyltransférases agissent en synergie avec des agents qui dépolymérisent les microtubules (taxol, épothilones) (cf. Moasser et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1998), 95, 1369-1374). Les associations d'inhibiteurs de farnésyltransférases avec les cytotoxiques doxorubicine, cisplatine ou 5-fluorouracyle montrent seulement une addition des effets.

Les protéines G hétérotrimériques sont, en fait, l'association structurale de trois sous-unités distinctes appelées  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , mais fonctionnent comme des entités dissociables constituées par des sous-unités  $\alpha$  d'un côté et des dimères  $\beta/\gamma$  de l'autre.

Différentes formes de sous-unités de type  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sont décrites.

Les protéines G participent à la transmission de signaux de l'extérieur de la cellule grâce à son interaction avec les récepteurs à sept domaines transmembranaires vers l'intérieur par l'intermédiaire de différents effecteurs incluant l'adénylate cyclase, la phospholipase C ou encore les canaux ioniques. L'enzyme adénylate cyclase génère de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (cf. Gilman, Biosci. Rep. (1995), 15, 65-97). Ainsi, on sait que pour activer l'adénylate cyclase, il est nécessaire que les protéines G soient transitoirement dans une forme hétérotrimérique, forme dans laquelle le monomère constitué par une sous-unité  $\alpha$  est associé à un dimère constitué par les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ . On sait encore que pour que les protéine G se trouvent dans leur

formehétérotrimérique, il faut qu'elles soient fixées par leurs sous-unités  $\gamma$  à la membrane. C'est uniquement dans cette situation que le signal de l'extérieur de la cellule peut activer la sous-unité  $\alpha$  d'une protéine G, laquelle pourra, après dissociation, moduler les effecteurs comme l'adénylate cyclase et moduler la production d'AMPc.

On sait aussi que les dimères  $p/y$  peuvent activer directement des effecteurs conduisant à l'activation de kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERKs) ou des MAP kinases. Un lien direct entre les sous-unités  $\gamma$  et les kinases src ou src like a été démontré (cf. Gutkind, J. Biol. Chem. (1998), 273, 1839-1842).

Les effets néfastes d'un taux anormal d'AMPc sont également connus et ont notamment lieu au niveau des fonctions biologiques ou désordres suivants : odorat, goût, perception de la lumière, neurotransmission, neurodégénérescence, fonctionnement des glandes endocrines et exocrines, régulations autocrine et paracrine, tension artérielle, embryogenèse, prolifération cellulaire benigne, oncogénèse, infection virale et fonctions immunologiques, diabète et obésité.

La demanderesse avait elle-même déjà décrit dans la demande de brevet PCT WO 00/02881 l'utilisation des composés de formule générale (I) telle que définie ci-après en tant qu'inhibiteurs de protéine G. Certains de ces produits avaient été décrits auparavant dans la demande de brevet PCT WO 97/30053.

Les inhibiteurs de prényltransférases sont déjà utilisés dans le domaine du traitement du cancer (cf. Sebt et coll., Pharmacol. Ther. (1997), 74, 103-114 ; Sepp-Lorenzino et coll., Cancer Res. (1997), 55, 5302-5309). L'utilité des inhibiteurs de prényltransférases dans ce type de traitement proviendrait de leur action qui empêcherait la prénylation au niveau du substrat Ras. Cependant, la prénylation de certaines formes de Ras n'est pas modifiée par les inhibiteurs de prénylation (Lerner et coll., Oncogene (1997), 15, 1283-1288).

En ce qui concerne les agents anti-cancéreux, des inhibiteurs de prényltransférases sont notamment décrits dans les demandes de brevet suivantes : demandes PCT WO 97/21701, WO 97/16443, WO 98/00409, WO 96/21456, WO 97/24378, WO 97/17321, WO 97/18813, WO 95/00497 ; brevets US 5, 532, 359, US 5, 523, 430, US 5, 510, 510 et US 5, 627, 202. Par ailleurs, les composés de formule générale (II) ont été décrits dans la demande de brevet PCT WO 00/39130. Le taxol est quant à lui notamment décrit dans Abersk Index, 11th ed., 1989, sous le numéro de rubrique 9049 et dans les références citées. Des analogues de camptothécines ont notamment été décrits dans le brevet US 4, 894, 456 et dans les demandes de brevet PCT WO 94/11376, WO 97/00876, WO 98/28304, WO 98/28305, WO 99/11646 et WO 99/33829.

Un produit selon l'invention offre l'avantage de pouvoir utiliser des doses moins élevées des agents anti-cancéreux choisis, ce qui a pour principal effet de diminuer la toxicité du traitement tout en obtenant un effet pharmacologique au minimum additif.

L'invention a donc pour objet un produit comprenant au moins un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G hétérotrimériques en association avec au moins un agent anti-cancéreux, de préférence choisi parmi le groupe composé du taxol, des analogues du taxol, de la gemcitabine et des inhibiteurs de prényltransférases, pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

De préférence, l'inhibiteur de prényltransférases associé à l'inhibiteur de la transduction

des signaux des protéines Ghétérotrimériques sera un inhibiteur defamésyltransférases.

Bien que le taxol, les analogues du taxol, la gemcitabine et les inhibiteurs de prényltransférases, soient préférés, de nombreux autres agents anti-cancéreux peuvent être également associés, selon l'invention, à un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G hétérotrimériques, par exemple : des inhibiteurs enzymatiques comme les inhibiteurs de topoisomérases comme la camptothécine et les analogues de la camptothécine (sous forme d'analogues comportant un cycle lactonique E à six chaînons tels par exemple les composés décrits dans la demande de brevet PCT WO 94/11376, sous forme d'analogues comportant un cycle lactonique E à sept chaînons tels par exemple les composés décrits dans la demande de brevet PCT WO 97/00876 ou encore sous forme d'analogues tétracycliques ouverts tels par exemple les composés décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/33829), les inhibiteurs de phosphatases Cdc25, les inhibiteurs de MAP kinases ou de MAP kinases kinases, les inhibiteurs de protéine kinase C, les inhibiteurs de tyrosine kinases, les inhibiteurs de télomérases ; des inducteurs d'apoptose ; des agents alkylants comme le cis-platine ; des agents antimétaboliques comme le 5-fluorouracile ; des agents de différenciation ; des poisons du fuseau cellulaire ; des inhibiteurs d'angiogénèse ; des anti-hormones ou des antagonistes des récepteurs stéroïdiens ; des anti-oxydants ; des agents anti-sens ; des agents anti-p53 (thérapie génique) ; des agents de chimoprévention ; des agents anti-viraux ; des agents immunothérapeutiques ; des anti-corps comme l'héréguline.

De préférence, l'inhibiteur de la transduction des signaux des protéines Ghétérotrimériques sera un composé de formule générale (I)

EMI4.1

correspondant aux sous-formules (IA) Ou (IB) :

EMI4.2

dans lesquelles :

X représente R<sub>12</sub> et Y représente R<sub>g</sub>, ou X et Y complètent un cycle à 6 chaînons,

l'ensemble X-Y représentant le radical-CH(R<sub>g</sub>)-CH (R<sub>9</sub>)- ;

R<sub>i</sub> représente H, un radical alkyle ou alkylthio ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment H ou un radical alkyle ;

R<sub>4</sub> représente H<sub>2</sub> ou O ; R<sub>5</sub> représente H, ou l'un des radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle, -O R<sub>10</sub>, -S(O)mR<sub>10</sub> (m représentant 0, 1, ou 2), -N (R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>) I, -N-C (O)-R<sub>10</sub>, -NH-(SO<sub>2</sub>)-R<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, C(O)-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), et -(SO<sub>2</sub>)-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>) ;

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent indépendamment H, un radical-C(O)-NH-CH(R<sub>13</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, ou l'un des radicaux alkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy, N (R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), COOH, CON(R (R<sub>11</sub>), et halo, ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un radical aryle ou un hétérocyclyle ;

R<sub>8</sub> et R<sub>g</sub> représentent indépendamment, H, ou l'un des radicaux alkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy, N (R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), COOH, CON (R<sub>10</sub>) (R<sub>11</sub>) et halo, ou R<sub>8</sub> et R<sub>g</sub> forment ensemble un radical aryle ou un hétérocyclyle ; R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, représentent indépendamment H, un radical aryle ou hétérocyclyle, ou un radical alkyle, aralkyle ou hétérocyclylalkyle ;

R<sub>12</sub> représente NR<sub>9</sub>, S, ou O ;

R<sub>13</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux alkyle, -OR<sub>10</sub>, -S (O) mR<sub>10</sub> (m représentant 0, 1, ou 2) et -N(R<sub>10</sub>) (R<sub>11</sub>)

R<sub>14</sub> représente H ou un radical alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un

tel composé.

Par radical alkyle inférieur, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par radical hétérocycle, on entend un radical constitué de un ou plusieurs cycles et incluant au moins un hétéroatome. Par radical arylalkyle, hétérocycle alkyle, alkylthio ou alkoxy inférieur, on entend les radicaux dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

De préférence, les composés de formule générale(I) seront tels que :

X et Y complètent un cycle à 6 chaînons, l'ensemble X-Y représentant le radical -CH (Rg)-CH (R9)- ;

R1 représente un radical alkyle ou inférieur ;

R2 et R3 représentent H ;

R4 représente O ; Rs représente H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle,, arylsulfonylalkyle inférieur, aralkoxyalkyle inférieur, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle inférieur ou -O-R ; R6 et R7 représentent indépendamment H ou un radical aryle éventuellement substitué par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur,

R8 et Rg représentent H ; et Rj et Rj', représentent indépendamment H ou un radical alkyle inférieur.

Sont en particulier préférés pour l'invention les composés de formule générale(I)

suivants : # la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-(2-méthylphényl)-5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-butyl-2-(2-méthoxyphényl)

5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; le disulfure de bis-1, 1'- [7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-

8- (1-méthylpropyl)-5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine] ; le disulfure de bis-1, 1'- [7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8- (cyclohexylméthyl)- 2-(2-méthoxyphényl)-5, 6, 7, 8-

tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; # le disulfure de bis-1, 1'-7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(1-naphtyl)- 8-(2-méthylpropyl)-5, 6, 7, 8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine-7-yle) ; # la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl-

5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; # la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylméthoxy) méthyl-

5, 6, 7, 8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; # la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)- 8-(1-phénylméthoxy) éthyl-5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a]

pyrazine ; # la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénoxyéthyl)

5, 6, 7, 8-tétrahydroimidazo[1, 2a] pyrazine ; # la 7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2- (2-méthoxyphényl)-8- (phénoxyéthyl) 5, 6, 7,8-tétrahydro-imidazo [1, 2a] pyrazine, ou sa

forme dimérique ; # et la 7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-méthoxyphényl)-8-(phénylsulfonyléthyl)

5, 6, 7,8-tétrahydro-imidazo [1, 2a] pyrazine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

De préférence, lorsque l'agent anti-cancéreux associé à l'inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G hétérotrimériques sera un inhibiteur de prényltransférases, il s'agira d'un inhibiteur de farnésyltransférases.

Plus préférentiellement, l'inhibiteur de farnésyltransférase sera choisi parmi le groupe composé : - d'un composé de formule générale(II)

EMI7.1

dans laquelle :n1 représente 0 ou 1 ;X représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (CHR11)n3(CH2)n4Z(CH2) n5 ;  
Z représentant O, N(R12), S, ou une liaison ; n3 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0 or 1 ; chacun de n4 et n5 représentant, indépendamment chaque fois qu'ils intervient, 0, 1, 2, ou 3 ;

Y représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, CO, CH2, CS, ou une liaison ;R1 représente itun des radicaux

#### EMI8.1

chacun deR2, Riet R représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en un radical(CI 6) alkyle et un radical aryle, ledit radical optionnellement substitue étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux RS etR30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R3 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient,H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (C 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C2-6)alkynyle, (C3-6)cycloalkyle, (C3-6)cycloalkyl(C1-6)alkyle, (C5-7) cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6)alkyle, aryle, aryl(C I-6) alkyle, hétéroeyelyle, et hétérocyclyl (C6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R4 etR5 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle, (C3 6) cycloalkyle, aryle ethétérocyclyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres, ou R4 etR5 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment ensemble un radical aryle ;

R6 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle, (C2-6) alkényle,(C3 6) cycloalkyle,(C3 6) cycloalkyl (CI 6) alkyle, (C5 7) cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6)alkyle, aryle, aryl(CI 6) alkyle, hétérocyclyle ethétérocyclyl (C1-6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH,(CI 6) alkyle, (C1-6) alkoxy,-N(R8R9),-COOH,-CON (R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R7 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H,=O, =S, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(C 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C3 6) cycloalkyle,(C3 6) cycloalkyl (CI 6) alkyleç (C5 7) cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6)alkyle, aryle, aryl (C1-6)alkyle, hétérocyclyle et hétérocyclyl (C1-6)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH,(C). 6) alkyle, (C1-6) alkoxy,-N (R8R9),-COOH,-CON (R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R8 et R9 représentant, indépendamment chaque fois qu'ilintervicnt, H, (C1-6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C2-6) alkynyle, aryle, or aryl(C1-6) alkyle ;R1 représente C ; ou bien, lorsque ni = 0, R6 and R7 peuvent être pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un radical aryle oucyclohexyle ;

R21 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle et aryl (C1-6)alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R8 et R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R22 représente H,(CI 6) alkylthio,(C3 6) cycloalkylthio,R8-CO-, ou un substituant de formule

#### EMI10.1

chacun de R24 et R25 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C alkyle ou aryl(C1-6) alkyle ;  
 R30 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (Cl 6) alkyle, -O-R8, -S (O)<sub>n6</sub>R8, -S (O)<sub>n7</sub>N (R8R9), -N (R8R9), -CN, -N02, -C02R8, -CON (R8R9), -NCO-R8, ou halogène, chacun de n6 et n7 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0, 1 ou 2 ; ledit radical hétérocyclyle hant azépinyle, benzimidazolyle, benzisoxazolyle, benzofurazanyl, benzopyranyle, benzothiopyranyle, benzofuryl, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromanyl, cinnoliny, dihydrobenzofuryl, dihydrobenzothiényl, dihydrobenzothiopyranyle, dihydrobenzothiopyranyle sulfone, furyl, imidazolidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, indoliny, indolyle, isochromanyl, isoindoliny, isoquinoliny, isothiazolidinyle, isothiazolyle, isothiazolidinyle, morpholiny, naphthyridinyle, oxadiazolyle, 2-oxoazépinyle, 2-oxopipérazinyle, 2-oxopipéridinyle, 2-oxopyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pyridyle, pyridyl-N-oxyde, quinoxaliny, tétrahydrofuryl, tétrahydroisoquinoliny, tétrahydroquinoliny, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfoxyde, thiazolyle, thiazolinyle, <SEP> Valeurs <SEP> observées <SEP> Valeurs <SEP> calculées

<tb> Doses <SEP> du <SEP> (méthode <SEP> α- <SEP> n=4)  
 <tb> composé <SEP> Composé <SEP> B1 <SEP> seul  
 <tb> <SEP> Composé <SEP> A1 <SEP> (20 <SEP> M) <SEP> Composé <SEP> A1 <SEP> (20 <SEP> pM)  
 <tb> <SEP> + <SEP> composé <SEP> B <SEP> + <SEP> composé <SEP> B)  
 <tb> <SEP> 0 <SEP> M <SEP> 100 <SEP> 51 <SEP> # <SEP> 8, <SEP> 9  
 <tb> 0, <SEP> 04 <SEP> M <SEP> 94 <SEP> # <SEP> 2, <SEP> 3 <SEP> 39 <SEP> # <SEP> 8,4 <SEP> 47 <SEP> # <SEP> 7, <SEP> 1  
 <tb> <SEP> 0, <SEP> 2 <SEP> M <SEP> 80 <SEP> 4, <SEP> 2 <SEP> 23 <SEP> 5, <SEP> 9 <SEP> 38 <SEP> 4, <SEP> 9  
 <tb> <SEP> 1 <SEP> MM <SEP> 2, <SEP> 3 <SEP> 23 <SEP> #6, <SEP> 5 <SEP> 34 <SEP> 5, <SEP> 0

<tb>

Tableau I  
 EMI22.2

<tb> <SEP> Valeurs <SEP> observées <SEP> Valeurs <SEP> calculées  
 <tb> Doses <SEP> du <SEP> (méthode <SEP> α <SEP> - <SEP> n=3)  
 <tb> composé <SEP> Composé <SEP> B2 <SEP> seul  
 <tb> <SEP> Composé <SEP> A1 <SEP> (20 <SEP> M) <SEP> Composé <SEP> A1 <SEP> (20 <SEP> M)  
 <tb> <SEP> + <SEP> composé <SEP> B2 <SEP> + <SEP> composé <SEP> B2  
 <tb> <SEP> 0 <SEP> nM <SEP> 100 <SEP> 49 <SEP> # <SEP> 7, <SEP> 7  
 <tb> <SEP> 0, <SEP> 8 <SEP> nM <SEP> 100 <SEP> # <SEP> 5,8 <SEP> 34 <SEP> # <SEP> 2,4 <SEP> 48 <SEP> # <SEP> 6, <SEP> 7  
 <tb> <SEP> 4 <SEP> nM <SEP> 100 <SEP> i <SEP> 0, <SEP> 3 <SEP> 32 <SEP> # <SEP> 2, <SEP> 2 <SEP> 49 <SEP> # <SEP> 7, <SEP> 5  
 <tb> <SEP> 20 <SEP> nM <SEP> 60 <SEP> # <SEP> 10,6 <SEP> 17 <SEP> # <SEP> 4, <SEP> 5 <SEP> 30 <SEP> 7, <SEP> 2

<tb>

Tableau II  
 EMI23.1

<tb> <SEP> Valeurs <SEP> observées <SEP> Valeurs <SEP> calculées  
 <tb> Doses <SEP> du <SEP> (méthode <SEP> α <SEP> - <SEP> n=3)  
 <tb> composé <SEP> Composé <SEP> B3 <SEP> seul



<tb> <SEP> B3 <SEP> Composé <SEP> A <SEP> (20 <SEP> uM) <SEP> Composé  
 <SEP> AI <SEP> (20 <SEP> u. <SEP> M)  
 <tb> <SEP> + <SEP> composé <SEP> B3 <SEP> + <SEP> composé <SEP> B  
 <tb> <SEP> 0 <SEP> nM <SEP> 100 <SEP> 65 <SEP> # <SEP> 7, <SEP> 3  
 <tb> <SEP> 4 <SEP> nM <SEP> 95 <SEP> # <SEP> 9,8 <SEP> 48 <SEP> # <SEP>  
 2, <SEP> 1 <SEP> 59 <SEP> # <SEP> 1, <SEP> 3  
 <tb> <SEP> 20 <SEP> nM <SEP> 72 <SEP> 11, <SEP> 5 <SEP> 27 <SEP> # <SEP>  
 6, <SEP> 8 <SEP> 45 <SEP> # <SEP> 4,0  
 <tb> <SEP> 100 <SEP> nM <SEP> 62 <SEP> 1, <SEP> 9 <SEP> 30 <SEP> # <SEP>  
 4, <SEP> 0 <SEP> 40 <SEP> # <SEP> 3,1  
 <tb>

Tableau III  
 EMI23.2

<tb> <SEP> Valeurs <SEP> observées--Valeurs <SEP> calculées  
 <tb> Doses <SEP> du <SEP> (méthode <SEP> ss <SEP> - <SEP> n=2)  
 <tb> composé <SEP> Composé <SEP> B4 <SEP> seul  
 <tb> <SEP> B4 <SEP> Composé <SEP> A2 <SEP> (20 <SEP> M) <SEP> Composé  
 <SEP> A2 <SEP> (20 <SEP> M)  
 <tb> <SEP> + <SEP> composé <SEP> B4 <SEP> + <SEP> composé <SEP> B4  
 <tb> <SEP> 0 <SEP> nM <SEP> 100 <SEP> 42 <SEP> # <SEP> 11, <SEP> 0  
 <tb> <SEP> 40 <SEP> nM <SEP> 104 <SEP> # <SEP> 2,0 <SEP> 28 <SEP> #  
 <SEP> 3, <SEP> 0 <SEP> 44 <SEP> # <SEP> 12, <SEP> 0  
 <tb> <SEP> 0, <SEP> 2 <SEP> M <SEP> 90 <SEP> 0 <SEP> 13 <SEP> # <SEP> 2,  
 <SEP> 0 <SEP> 37 <SEP> # <SEP> 6, <SEP> 0  
 <tb> <SEP> 1 <SEP> M <SEP> 72 <SEP> # <SEP> 3 <SEP> 14 <SEP> # <SEP> 1,0  
 <SEP> 30 <SEP> # <SEP> 7,0  
 <tb>

Tableau 1V  
 EMI24.1

<tb> <SEP> Valeurs <SEP> observées <SEP> Valeurs <SEP> calculées  
 <tb> Doses <SEP> du <SEP> (métho9de <SEP> ss <SEP> - <SEP> n=3)  
 <tb> composé <SEP> Composé <SEP> B5 <SEP> seul  
 <tb> <SEP> Coposé <SEP> A2 <SEP> (20 <SEP> M) <SEP> Composé <SEP> A2  
 <SEP> (20 <SEP> M)  
 <tb> <SEP> + <SEP> composé <SEP> B5 <SEP> + <SEP> composé <SEP> B5  
 <tb> <SEP> 0 <SEP> M <SEP> 100 <SEP> 44 <SEP> # <SEP> 6, <SEP> 4  
 <tb> <SEP> 0, <SEP> 2 <SEP> zip <SEP> 86 <SEP> # <SEP> 0, <SEP> 9 <SEP> 17  
 <SEP> t <SEP> 2, <SEP> 7 <SEP> 38 <SEP> 2  
 <tb> <SEP> 1 <SEP> M <SEP> 63 <SEP> 2, <SEP> 6 <SEP> 11 <SEP> # <SEP> 1,  
 <SEP> 4 <SEP> 27 <SEP> # <SEP> 3, <SEP> 0  
 <tb>

Tableau V

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



# PRODUCT INHIBITING TRANSDUCTION OF G HETEROTRIMERIC PROTEIN SIGNALS COMBINED WITH ANOTHER ANTI-CANCER AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN CANCER TREATMENT

## Claims of WO0134203

Revendications1. Produit comprenant au moins un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines Ghétérotrimériques et au moins un autre agent anti-cancéreux choisi parmi le groupe constitué par les inhibiteurs de prényltransférases, le taxol et ses analogues, la gemcitabine et laeamptothéine et ses analogues, pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'autre agent anti-cancéreux est un inhibiteur de prényltransférases.

3. Produit selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'inhibiteur de prényltransférases est un inhibiteur de farnésyltransférases.

4. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un inhibiteur de la transduction des signaux des protéines-G hétérotrimériques de formule générale (I)

EMI25.1

correspondant aux sous-formules (IA) ou (IB) :

EMI25.2

dans lesquelles :

X représente R<sub>12</sub> et Y représente R<sub>g</sub>, ou X et Y complètent un cycle à 6 chaînons, l'ensemble X-Y représentant le radical-CH (R<sub>8</sub>)-CH (R<sub>9</sub>)- ;

R<sub>1</sub> représente H, un radical alkyle ou alkylthio ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment H ou un radical alkyle ;

R<sub>4</sub> représente H<sub>2</sub> ou O ;

R<sub>5</sub> représente H, ou l'un des radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé d'un radical alkyle, -O R<sub>10</sub>, -S(O)mR<sub>10</sub> (m représentant 0, 1, ou 2), -N (R<sub>10</sub>)(R<sub>n</sub>), -N-C (O)-R<sub>10</sub>, -NH- (S<sub>02</sub>)-R<sub>10</sub>, -CO<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, C(O)-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>), et -(S<sub>02</sub>)-N(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>);

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent indépendamment H, un radical-C (O)-NH-CH(R<sub>13</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, ou l'un des radicaux alkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy, N(R<sub>1</sub> (R<sub>11</sub>), COOH,

CON(R<sub>1</sub> (R<sub>11</sub>), ethalo, ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;

R<sub>8</sub> et R<sub>g</sub> représentent indépendamment, H, ou l'un des radicaux alkyle, aryle, aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, ces radicaux pouvant éventuellement être substitués par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy, N (R<sub>10</sub>) (R<sub>11</sub>), COOH, CON (R<sub>10</sub>)(R<sub>1</sub>) et halo, ou R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble un radical aryle ou un hétérocycle ;

R<sub>10</sub> et R<sub>u</sub>, représentent indépendamment H, un radical aryle ou hétérocyclyle, ou un radical alkyle, aralkyle ou hétérocyclylalkyle ; R<sub>12</sub> représente NR<sub>9</sub>, S, ou O ; R<sub>13</sub> représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux alkyle, -OR<sub>10</sub>, -S (O) mR<sub>10</sub> (m représentant 0, 1, ou 2) et -N (R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>);

R<sub>14</sub> représente H ou un radical alkyle ; en association avec au moins un autre

agentanti-cancéreux choisi parmi le groupe composé de la gemcitabine, du taxol, des analogues du taxol et d'un inhibiteur de farnésyltransférases choisi parmi le groupe composé : -d'un composé de formule générale(II)

#### EMI27.1

dans laquelle :n 1 représente 0 ou 1 ; X représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient,(CHRI I) n3 (CH2) n4Z (CH2)n5 ;

Z représentantO, N(RI2), S, ou une liaison ; n3 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0 or 1 ; chacun de n4 et n5 représentant, indépendamment chaque fois qu'ils intervient, 0,1, 2, ou 3 ;

Y représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, CO, CH2, CS, ou une liaison ;RI représente l'un des radicaux

#### EMI27.2

#### EMI28.1

chacun de R2, R11, etRI2 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en un radical (Ci-6) alkyle et un radical aryle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R8 et R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R3 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C2-6)alkynyle, (C3 6) cycloalkyle, (C3 6) cycloalkyl (C)~6) alkyle, (C5-7)cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6)alkyle, aryle, aryl(CI alkyle,hétérocyclyle, et hétérocyclyl(CI-6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R4 etR5 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle, (C3-6) cycloalkyle, aryle éthétérocyclyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicauxR30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres, ou R4 et RS pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés forment ensemble un radical aryle ;

R6 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(Calkyle, (C2-6)alkényle, (C3 6) cycloalkyle, (C3 6) cycloalkyl (C1 6) alkyle,(C5 7) cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6) alkyle, aryle, aryl (C1-6)alkyle, hétérocyclyle éthétérocyclyl (CI 6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C1-6)alkyle, (C1-6) alkoxy,-N (R8R9),-COOH,-CON (R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R7 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H,=O, =S, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux (CI 6) alkyle, (C2-6) alkényle, (C3 6) cycloalkyle,(C3 6) cycloalkyl (CI 6) alkyle,(C5 7) cycloalkényle, (C5-7)cycloalkényl(C1-6) alkyle, aryle, aryl(CI 6) alkyle,hétérocyclyle éthétérocyclyl (C1-6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux OH, (C1-6) alkyle, (C1-6) alkoxy,-N(R8R9),-COOH,-CON (R8R9) et halo, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ; chacun de R8 et R9 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C alkyle,(C2 6) alkényle, (C2-6) alkynyle, aryle, or aryl(CI 6) alkyle ;

R représente C ; ou bien, lorsque n1 = 0, R6 and R7 peuvent être pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un radical aryle ou cyclohexyle ;R21 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H ou un radical optionnellement substitué choisi parmi le groupe consistant en les radicaux(CI 6) alkyle et aryl(CI 6) alkyle, ledit radical optionnellement substitué étant optionnellement

substitué par au moins un radical choisi parmi les radicaux R8 et R30, chaque substituant étant choisi indépendamment des autres ;

R22 représente H, (C1-6)alkylthio, (C3-6) cycloalkylthio, R8-CO-, ou un substituant de formule

EMI29.1

chacun de R24 et R25 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, H, (C6) alkyle ou aryl(C1-6) alkyle ;

R30 représente, indépendamment chaque fois qu'il intervient, (Calkyle, -O-RS, -S(O)<sub>n6</sub>R8, -S(O)<sub>n7</sub>N(R8R9), -N(R8R9), -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R8, -CON(R8R9), -NCO-R8, ou halogène, chacun de n6 et n7 représentant, indépendamment chaque fois qu'il intervient, 0, 1 ou 2 ; ledit radical hétérocyclyle étant azépine, benzimidazolyle, benzisoxazolyle, benzofurazanyle, benzopyranyle, benzothiopyranyle, benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromanyle, cinnolinyne, dihydrobenzofuryle, dihydrobenzothiényle, dihydrobenzothiopyranyle, dihydrobenzothiopyranyle sulfone, furyle, imidazolidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, indolinyne, indolyle, isochromanyle, isoindolinyne, isoquinolinyne, isothiazolidinyle, isothiazolyle, isothiazolidinyle, morpholinyne, naphthyridinyle, oxadiazolyle, 2-oxoazépine, oxopipérazinyle, 2-oxopipéridinyle, 2-oxopyrrolidinyle, pipéridyle, <RTI pipérazinyle, pyridyle, pyridyl

N-oxyde, quinoxalinyne, tétrahydrofuryle, tétrahydroisoquinolinyne, tétrahydroquinolinyne, thiamorpholinyne, thiamorpholinyne sulfoxyde, thiazolyle, thiazolinyle, thiénofuryle, thiénothiényle, thiénothiényle ; ledit radical aryle étant phényle ou naphthyle ; étant entendu que : lorsque n1 = 1, R10 est C et R6 représente H, alors R10 et R7 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI30.1

ou lorsque n1 = 1, R10 est C, et R7 est =O, -H, ou =S, alors R10 et R6 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI30.2

avec chacun de X1, X2, et X3 représentant, indépendamment, H, un atome halogène N02, -NCO-R8, -CO<sub>2</sub>R8, -CN, ou -CON(R8R9) ; et lorsque R1 est N(R24R25), alors n3 représente 1, chacun de n4 et n5 représente 0, Z est une liaison, et R3 et R1 peuvent former, pris ensemble, le radical

EMI31.1

avec n2 représentant un entier de 1 à 6, et chacun de X4 et X5 représentant, indépendamment, H, (C1-6)alkyle ou aryle, ou X4 et X5 formant, pris ensemble, un radical (C3-6) cycloalkyle ; -d'un composé de formule générale (III)

EMI31.2

dans laquelle : R1 représente ou un radical alkyle, OR10, SR10 ou NR11R12 ;

R2 représente H ou un radical alkyle ;

R3, R4 et R5 représentent, indépendamment, H, un atome halogène ou un radical alkyle, trihalométhyle, hydroxy, cyano ou alkoxy ;

R6 représente H ou un radical alkyle ;

R7 représente H, un atome halogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, amino, hydroxycarbonyle ;

R8 et R9 représentent, indépendamment, H, un atome halogène ou un radical cyano, alkyle, trihalométhyle, alkoxy, alkylthio ou dialkylamino ; R' représente H ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle ;

R11 représente H ou un radical alkyle ; R12 représente H ou un radical alkyle ou alkylcarbonyle ; et Y représente O ou S ; -et d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé de formule générale (II) ou d'un composé de formule générale (III) ; pour une utilisation thérapeutique simultanée, séparée ou étalée dans le temps, dans le traitement du cancer.

5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'inhibiteur de la transduction

des signaux des protéines Ghétérotrimériques employé est un composé qui correspond à la sous-formule générale(IA) dans laquelle :

R1 représente H;

R2 et R3 représentent indépendamment H ou un radical alkyle inférieur ;

R4 représente O ;

R5 représente H, ou l'un des radicaux alkyle inférieur, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ;

R6 représente un radical aryle éventuellement substitué par des radicaux choisis parmi le groupe composé des radicaux OH, alkyle ou alkoxy inférieur, N(R1o) (R11), COOH, CON(RI (Rn) ethalo ;RIO et Ru, représentant indépendamment H ou un radical alkyle inférieur ; ou est un sel pharmaceutiquement acceptable du composé défini précédemment.

6. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agentanti-cancéreux associé à l'inhibiteur de la transduction des signaux des protéines Ghétérotrimériques est un composé de formule générale(II)

EMI33.1

dans laquelle :

Ri représente le radical

EMI33.2

R21 représentant un radical aralkyle dont le groupe aryle peut optionnellement être substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux cyano, hydroxy, alkoxy, amino,alkylamino et dialkylamino ;

R4 représente un radical aryle optionnellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux hydroxy, alkoxy, amino,alkylamino et dialkylamino ;

X représente un radical alkylène comptant de 1 à 6 atomes de carbone ;

Y représente CO ; ni= 1, Ri étant C, R6 représentant H etRIO et R7 formant, pris ensemble, le radical

EMI33.3

chacun de X1, X2, et X3 représentant, indépendamment, H ou un atome halogène ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

7. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'agentanti-cancéreux associé à l'inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G hétérotrimériques est un composé de formule générale (III)

EMI34.1

dans laquelle :R1 représente OH ou NH2 ;

R2 représente alkyle et de préférence méthyle ;l'un de R3, R4 etR5 représente un atome halogène ;

R6 représente alkyle et de préférence méthyle ;l'un de R8 et R9 représente un atome halogène ;

Y représente O ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé.

8. Produit selon l'une des revendications 1 à7, caractérisé en ce que l'inhibiteur de protéine G est choisi parmi le groupe composé : -de la7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-(2-méthylphényl)- 5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; et de la7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylméthyl)-2-phényl- 5, 6, 7,8-tétrahydroimidazo [1, 2a] pyrazine ; et des sels pharmaceutiquement acceptables de cesdemières.

9. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agentanti-cancéreux est la1-(2-(1-((4-cyano) phénylméthyl) imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl-2, 5-dihydro4-(2-méthoxyphényl) imidazo [1, 2c] [1, 4] benzodiazépine, la 4-(2-bromophényl)1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy) phénylméthyl)-imidazo-5-yl)-1-oxoéthyl)-1,2-dihydro8-fluoro-imidazo[1, 2a][1, 4]-

benzodiazépine, la(+)-4-(3-chlorophényl)-6-[(4-chloro- phényl)-amino-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl) méthyl]-1-méthyl-2 (1H) quinolinone, le taxol ou la gemcitabine.

10. Produit selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend un composé anti-cancéreux supplémentaire, distinct de l'agent anti-cancéreux associé à l'inhibiteur de la transduction des signaux des protéines G hétérotrimériques, ledit composé supplémentaire étant choisi parmi le groupe composé : -de la 1- (2- (1- (4-cyano) phénylméthyl) imidazol-4-yl)-1-oxoéthyl-2, 5-dihydro-4-(2-méthoxyphényl) imidazo [1, 2c] [1, 4] benzodiazépine ; -de la 4-(2-bromophényl)-1-(2-(1-((4-cyano-3-méthoxy) phénylméthyl)-imidazo-5-yl)- 1-oxoéthyl)-1, 2-dihydro-8-fluoro-imidazo [1, 2a] [1, 4]- benzodiazépine -de la (#)-4-(3-chlorophényl)-6-[(4-chlorophényl)amino-(1-méthyl-1H-imidazol- 5-yl)méthyl]-1-méthyl-2 (1 H) quinolinone ; -du taxol ; -de la gemcitabine ; et des sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide